

107 年罕見疾病防治工作補助計畫成果

補助國立臺灣大學等 8 項計畫，各補助計畫依罕見疾病別所占經費比例如圖 1、各研究領域所投入之經費比例如圖 2。各補助計畫及機構名稱詳如表 1（含成果摘要）。

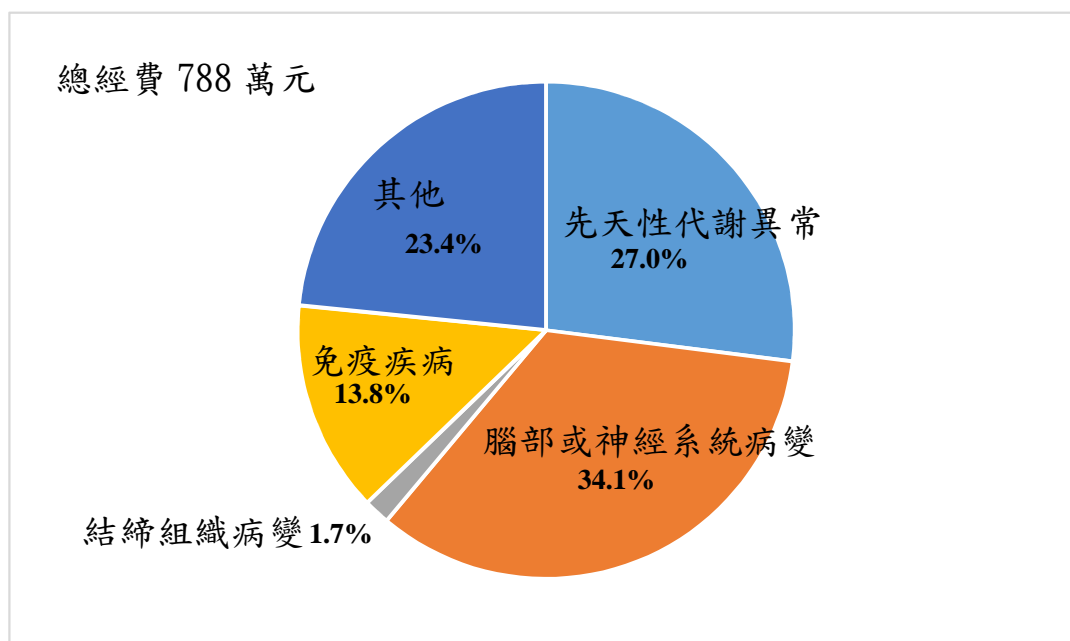


圖 1 依罕見疾病別所占經費比例

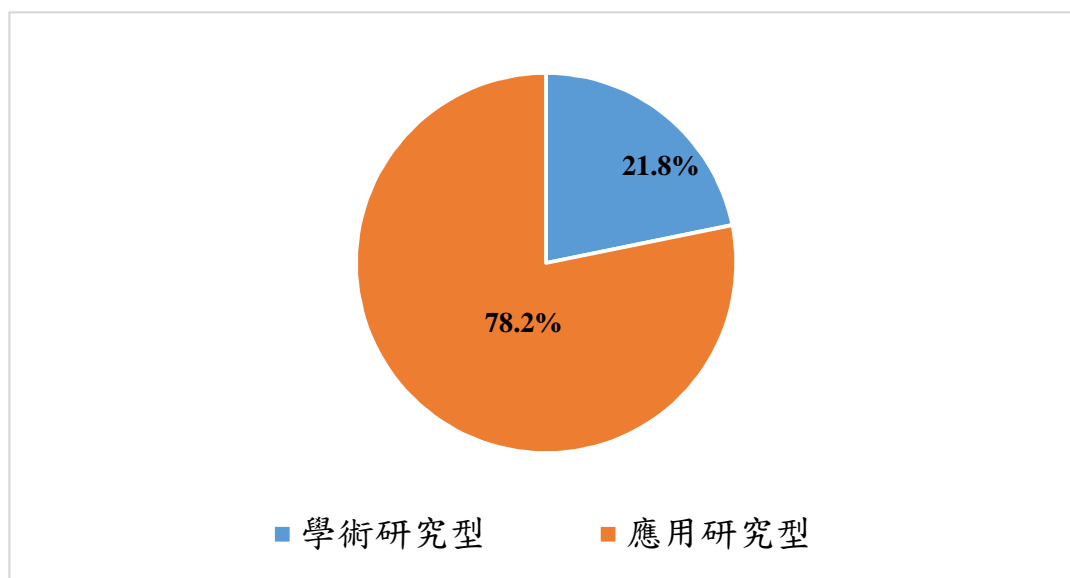


圖 2 各研究領域所投入之經費比例

表 1、107 年罕病補助計畫及執行機構

編號	執行機構	主持人	計畫名稱
1	國立臺灣大學	李銘仁副教授	運用細胞模式探討家族性類澱粉神經病變之致病機轉
2	國立陽明大學	楊永正副教授	國家罕見疾病防治基因資料庫的規劃
3	長庚醫療財團法人 林口長庚紀念醫院	李文益醫師	早期診斷並適當治療先天免疫缺損
4	台灣基督長老教會 馬偕醫療財團法人 馬偕兒童	林翔宇醫師	黏多醣症患者的早期診斷治療與跨領域的整合照護
5	佛教慈濟醫療財團 法人花蓮慈濟醫院	朱紹盈醫師	東台灣罕見疾病照顧模式先驅計畫--使用整合醫療照護手機行動軟體
6	社團法人台灣海洋 性貧血協會	林凱信理事長	107 年建置海洋性貧血病友家屬個別化照護模式計畫
7	國立台灣大學醫學 院附設醫院	簡穎秀醫師	建立罕見疾病(先天性代謝異常)飲食手冊計畫
8	長庚大學	康宏佑教授	解構脊髓延髓性肌肉萎縮症中雄性激素受體的細胞和分子機轉以應用到疾病的治療

計畫名稱:運用細胞模式探討家族性類澱粉神經病變之致病機轉

機構及主持人: 國立台灣大學 李銘仁副教授

<p>研究成果摘述</p>	<p>家族性類澱粉沉積的多發性神經病變(FAP)是一種罕見的顯性遺傳性神經病變。研究報告顯示人類 TTR 基因的突變，是導致 FAP 的主要病因。這個計畫主要包括下列研究標的：首先我們將運用 CRISPR/Cas9 的技術製作兩個 Knockin 的細胞模式，使這些細胞具有 p.V30M 或 p.A97S 的突變，進一步我們也將使用 Western blot、免疫細胞染色以及在染 Congo Red 等方式來測試 TTR 蛋白的沉積。在本研究中，我們已經選定 sgRNA 的目標序列，也合成了作為 homologous recombination 的 template sequence，接著我們在做 DNA 轉染後，嘗試許多方法篩選並培養單株 Knockin 的細胞模式，目前已有幾株 p.V30M 及 p.A97S 的單株細胞長成，後續的序列篩選仍需進行。這些細胞已經可以做基本的 MTT assay，在使用 ER stress inducer, Thapsigargin 作用之後發現這些 knockin 的細胞株和正常細胞有明顯的差別，這些細胞株對抗 ER stress 的能力明顯變差。另外，在細胞株模式之外，我們也嘗試使用基因轉殖鼠的胎鼠大腦皮質及背根神經節，來做組織培養。目前已有有一些 primary 細胞可供使用。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>這是一個相當先當先驅的研究，若將來序列比對成功，我們將有台灣本土 FAP 基因突變 p.A97S 的 knockin 細胞株，研究細胞型態、生化功能及電生理的變化，有助於我等瞭解 FAP 的病態生理學，進而對於確立治療的方向有所助益。</p>

<p>研究之限制或 不足處</p>	<p>目前的結果雖有已經成功轉染的細胞株，我們仍需要做後續的序列鑑定以及細胞實驗。另外，我們應用基因轉殖鼠的組織培養已經成功，後續的細胞實驗也可和細胞株作相互的對照。目前實驗時間是一個限制，我們希望再有一些時間去觀察細胞型態、生化功能及電生理的變化。</p>
-----------------------	---

計畫名稱: 國家罕見疾病基因資料庫的規劃

機構及主持人: 國立陽明大學 楊永正副教授

<p>研究成果摘述</p>	<p>透過多次與國內臨床專家意見交流,並參訪日本難病網絡(IRUD)計畫,美國未知疾病網絡(UDN)計畫,與國際罕病研究聯盟(IRDiRC)等方式收集國內、外的資料。由這些互動中體會出罕病防治並不只是技術上的問題,而是要鼓勵醫師間的合作,透過形成網絡,讓病人可以適當的轉介,更快速地解決漫長的診斷旅程,甚至得到政府的補助。一個好用的罕病基因資料庫也需要有表現型的資料,而國內的罕病整合式資料庫主要是為確診的患者所設計,所以只涵蓋 200 多種罕病,不足以發揮罕病基因資料庫輔助診斷的功能。為累積未確診的病人資料,所以也規劃了罕病登錄系統,協助收集表現型的資訊。罕病登錄系統可以根據不同的罕病設定不同的需求欄位,同時也考慮到了數據在跨團隊之間轉移的問題。為「比對」疾病的基因型或表現型,並「媒合」醫師進行合作,所以需要收集願意列名之專家學者名單,建立罕病研究人才庫。利用單一簽入的入口網站整合各種功能,這個罕病資源不但能提供給一線的醫生作為轉介的參考,也有助於專科醫師做診斷時的比對,或作研究時的媒合之用。</p> <p>在基因資料庫的設計當中,最重要就是我們在基因資料庫中首先會以收集開放性數據為主,建立起疾病-表現型、表現型-基因型等資料關係,這些資料可以提供醫師利用表現型查詢可能之疾病,也可以依據這些資料之間的關係,提供醫生診斷之建議與參考。待大家體會到使用資訊系統的好處,再鼓勵患者捐贈數據,形成良性循環。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<ol style="list-style-type: none">1. <u>透過基因資料庫建立起研究網路</u>:過去台灣之罕病研究多為單打獨鬥,各個官方研究機構或是民間罕病團體等,都在各自累積案例與病例,彼此各自為政的情況之下,讓這些辛苦的研究成果分散於世界各不同的研究單位中,無法集中類似的病例進行系統研究。現在已知道罕病並非不可治癒的絕症。透過研究單位彼此的合作與共享研究成果,就有可能造福更多的患者。2. <u>邀請國網中心協助提供基礎建設</u>:由於這些資料量很

	<p>大，在網路上搬移的時候會花費許多時間，最好的方式就是將這些資料存放在計算設備的旁邊，在嚴格的權限控管之下可以取用，這樣就可以節省許多的儲存空間，也不會佔用網路頻寬。雖然國網中心可能不瞭解基因，但是以國家基因資料庫的角度來思考，建議將建置好的基因資料庫放在國網中心這樣的常駐機構之基礎設施上，並由其維護這個設施。這個技術一旦建立完成，國內其它的生醫大數據都可以仿照這樣的方式做管理。</p> <p>3. <u>透過國際間的資料媒合來促進罕病研究</u>: 資料庫建立之後之後，醫師不只是在國內查詢病徵，同時也可以用來查詢國外的資料庫，現在國際間已有資料共享的機制，主要概念就是將病患資料透過 API 來將需求送出去，需求可以是病患的表現型或者基因型，而這個需求便會與世界上不同的資料庫進行比對，比對到符合的患者，會回傳醫師或研究者的聯絡資訊，而不會顯示病患的個資。透過這個機制，可以增加找到相同基因型或是表現型病人的機會。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>由於本計畫之研究團隊並非醫療單位，因此無法順利申請國內、外一些資料庫的登入權限，有部份資訊只能來自訪談醫師之轉述，或是自行閱讀使用者或操作手冊。</p>

計畫名稱: 早期診斷並適當治療先天免疫缺損

機構及主持人: 林口長庚兒科李文益醫師

研究成果摘述	<p>在延續多年來，幫忙先天免疫缺損的病患，今年已服務了 60 位疑似個案。藉由 Superoxide (H₂O₂) production，診斷 Chronic granulomatous disease (CGD)。淋巴增生對 mitogens、antigens 的反應能力，來檢驗 T cell 功能，決定造血幹細胞移植是否需要。直至目前，診斷出(下表)但對於沒有檢驗到不正常的，並非一定正常。建議臨床醫師，仍需規則追蹤。</p>																																							
	<table border="1"><thead><tr><th>PIDs Diseases</th><th>Identified</th><th>Carrier</th></tr></thead><tbody><tr><td>WAS</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>BTK</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>PI3KD</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>Auto-IFNγ Ab</td><td>5</td><td></td></tr><tr><td>CID</td><td>3</td><td></td></tr><tr><td>ELANE</td><td>1</td><td></td></tr><tr><td>HAX1</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>XIAP</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>CGD</td><td>3</td><td>3</td></tr><tr><td>ZAP70</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>Anti-neutrophil Ab</td><td>5</td><td></td></tr><tr><td>RAG1</td><td>1</td><td>3</td></tr></tbody></table>	PIDs Diseases	Identified	Carrier	WAS	1		BTK	3	2	PI3KD	1		Auto-IFN γ Ab	5		CID	3		ELANE	1		HAX1	1	2	XIAP	1	1	CGD	3	3	ZAP70	1	2	Anti-neutrophil Ab	5		RAG1	1	3
	PIDs Diseases	Identified	Carrier																																					
	WAS	1																																						
	BTK	3	2																																					
	PI3KD	1																																						
	Auto-IFN γ Ab	5																																						
	CID	3																																						
	ELANE	1																																						
	HAX1	1	2																																					
	XIAP	1	1																																					
	CGD	3	3																																					
ZAP70	1	2																																						
Anti-neutrophil Ab	5																																							
RAG1	1	3																																						
<p>以上 12 位病童(灰色背景)，建議「造血幹細胞移植」。當中的 RAG1 病童父母，決定執行 pre-implantation gestational diagnosis/screening (PGD or PGS)，幫助孕育建康的下一代。</p>																																								
<p>先天免疫缺損不只限於小孩，今年有找到 5 位確實在 51-63 歲的病人，找到 Auto-IFNγ Ab，受到反覆 NTM 感染。發生在 40 歲以後的 Adult-onset immunodeficiency.與自體免疫疾病相關，治療很繁雜，免疫抑制劑或生物製劑效果有限。應請成人科醫師們多留意。</p>																																								

<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>遺傳的疾病，X-linked 性連及 Autosomic dominant 顯性遺傳，發生率在不同種族發生率是一致的。文獻上報告，若是此類遺傳模式，用 candidate gene approach，找到機會高，如 ELANE，XIAP。治療都需要血液科移植醫師執行 hematopoietic stem cell transplantation。若無 matched-bone marrow 可用，cord blood stem cell 可考慮，但健保沒給付。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>近 15 年來，因次世代定序的普及，先天免疫缺損的基因，從 105 個，激增至 355 個，引起 365 個不同的病徵。臺灣的 TREC 新生兒篩檢，約每 5 萬個新生嬰兒，可能會篩到一位 SCID。雖然，全基因定序(建議可由國家補助)，也只能有 20% 的確認機會，但治療的幹細胞移植的費用，或可特例申請。</p> <p>希望服務先天免疫缺損的計畫，能持續，以佳惠不幸孩童。</p>

計畫名稱:黏多醣症患者的早期診斷治療與跨領域的整合照護

機構及主持人:台灣基督長老教會馬偕醫療財團法人馬偕兒童醫院林翔宇醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>本計畫期間，我們總共舉辦過 10 次「黏多醣症全人醫療照護團隊會議」，會議內容包括：專家會議、個案討論會議、實驗室診斷技術討論會議等。並實際邀請參與黏多醣症照護之各科醫師、護理師、遺傳諮詢師、研究員、醫檢師、個案管理師、社工師、營養師、病友社福團體、醫藥研究單位等前來與會。透過專題演講並分享最新醫療資訊，共同討論黏多醣症整合醫療服務，並針對最近接觸的個案交換照護心得與臨床經驗分享。以及針對新確診個案以及特殊個案，進行個案討論與提供專屬之整合醫療計畫。目前本院的黏多醣症確診病患追蹤清單及個案資料庫，共計有 123 位黏多醣症個案，包含：第一型：9 位、第二型：49 位、第三型：27 位、第四 A 型：30 位、第六型：8 位。依據目前的治療經驗顯示，在接受酵素替代治療的 39 位各型別的黏多醣症病患中，有第一型個案 2 位、第二型個案 3 位、第四 A 型個案 1 位、以及第六型個案 3 位曾經出現過藥物不良反應。主要是過敏反應，包括：皮膚紅疹、蕁麻疹、呼吸急促，以及發燒等症狀。經過 ERT 治療前的預防性抗過敏藥物給予之步驟數次，包括事前給予：口服抗組織胺藥物、口服類固醇藥物，以及口服退燒藥物，所有的過敏反應在後續的 ERT 治療中均未再發生。本計畫期間，發表研究成果刊登於 SCI 國際級醫學期刊，共計 8 篇；至國內外醫學會議演講，總共 18 場。</p> <p>馬偕兒童醫院的黏多醣症全人醫療照護團隊為全國首創，也是全國黏多醣症的照護標竿醫療院所，透過跨領域團隊合作達到最大效益。跨科別整合照護可使病患更加安全與舒適，同時也兼顧病患之全方位照顧。除本身疾病的治療外，更應了解一個黏多醣症病患對於家庭所產生的衝擊，家族或家庭成員與親屬間的關係變化，心智變化和群體生活的狀況，在身、心、靈的全人關懷下，也達到馬偕醫院「服務品質」口碑第一之願景。</p>
---------------	--

<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>個人化醫療是現代醫學發展的新趨勢，也是提升醫療成效與品質的良方，並能早期提供相似病徵個案之治療策略與預後評估參考之用途。近年來，如火如荼進行的精準醫學，即是針對高風險族群在發病前，藉由精確的診斷技術，而得到明確診斷並早期治療，以減少醫療成本的支出，進而達到健康促進、預防保健之目的。本計畫著眼於提升及創新難以診斷的黏多醣症患者之垂直整合確診暨後續追蹤醫療照護能力。</p> <p>扶持弱勢，同時提升病患的醫療照護品質，是醫者的職責所在；結合強而有力的檢查工具再加上精準的確診機制，使黏多醣症患者之全人垂直整合確診暨醫療照護成為本計畫最具創新的醫療特色、獨步全國並與國際接軌，使台灣黏多醣症的醫療照護充滿人性化及進步性，其終極目標都是要給病患和大眾專業與熱忱的服務品質。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>無</p>

計畫名稱：東台灣罕見疾病照顧模式先驅計畫－使用整合醫療照護手機行動軟體

機構及主持人：佛教慈濟醫療財團法人花蓮慈濟醫院朱紹盈醫師

<p>研究成果摘述</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1.焦點訪談四大組人員(醫護人員、社福機構、罕病病友、照顧者)，傾聽需求並設計手機軟體架構。 2.完成手機軟體六大功能並連結罕病知識、社福資源、心理諮商資源，逐步完成APP功能。 3.舉辦罕見疾病大專生研習招募百位學生參與罕見疾病議題。 4.二十戶罕病家庭參與計畫試用「罕你一起」並由志工家訪指導APP，病友及照顧者在使用期間給予回饋。
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1.罕你一起APP是一款結合心理初級預防、醫病/社工溝通及日常用藥/回診提醒的多元性APP，不只連結許多現有資源，也開創了未來科技與醫療結合的第一步。 2.舉辦罕見疾病大專生研習之後，使得更多大專青年對於罕病弱勢團體族群的了解認知，避免罕病弱勢團體之汙名化及歧視，也讓大專生能夠發揮同儕之影響力將對於罕病弱勢團體正確的認知與態度傳遞給其他大專生。 3.罕病家庭因為參與「罕你一起」有志工定期家訪，使人際關係拓展且得到良好互動及正向回饋，在心理方面得到正向的影響。
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>「罕你一起APP」專案原本為三年計畫，第一階段得到衛福部九個月的贊助經費得以先完成初期開發手機軟體，實際上手機軟體開發由志工工程師團隊花費六個月半(包括針對焦點訪談內容結果設計軟體功能)，只剩兩個月招募罕病患者家庭及實行三次家訪及手機軟體教學，由於罕病家庭招募實有困難，此專案可以執行手機測試的時間實在不足。</p>

計畫名稱:107 年建置海洋性貧血病友家屬個別化照護模式計畫

機構及主持人:社團法人台灣海洋性貧血協會盧孟佑理事長

<p>研究成果摘述</p>	<p>本案本年度實施海貧病友、家屬照護方案主要成果為：(1)衛教宣導講座完成北、中、南共 4 場 6 個主題 245 人參與；成員對講座整體活動滿意度平均為 4.73 分(滿分 5 分)，問卷回收共 92 份，填答率約 54.8%。(2)20 位健康及社會心理高風險之個案介入個別身心輔導 200 人次、197 篇輔導過程紀錄及 3 篇結案紀錄；南、北區 8 次團體督導會議 64 人次參加。(3)2 場病友成長團體、1 場病友及家屬支持團體、1 場家屬支持團體，共 92 人次參加；成員對交流分享，減壓整體回饋之成效為 4.5 分(滿分 5 分)。(4)12 次(16 小時)健康促進團體-瑜珈活動共 81 人次參加，成員對身體柔軟度與肌耐力有顯著效果，整體滿意度平均 4.85 分(滿分為 5 分)。(5)40 位病友參與自我健康監測管理競賽，有 95 % (38 位) 病友『血液鐵質』下降至或持續維持於 2,000ng/ml 以下；血色素維持在 9.0-10.0gm% 以上者佔 75% (30 位)。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<ol style="list-style-type: none">1. 從衛教宣導講座發現，重度海洋性貧血是容易被一般民眾忽略的疾病，且大多數民眾表示僅聽過重度海洋性貧血，但卻無法確切了解此疾病之成因及症狀，對疾病的缺乏瞭解，多數民眾不了解如何預防，甚或仍存在著對此疾病及病友的歧視；藉由此次講座的辦理，讓參加成員再一次認識重度海洋性貧血疾病，除了宣導預防的重要性，也讓重度海洋性貧血病友從發病以來的就診狀況進行分享，讓社會大眾更能對病友有進一步了解，進而減少不友善的眼光；希望未來政府能夠持續協助本會，讓本會能有更多機會到各地辦理衛教宣導講座，讓海洋性貧血更廣為人知，達零重症海貧新生兒出生。2. 透過定期舉辦「運動與健康促進團體」：早期海貧病友因主要照顧者擔心身體因素而無法從事運動，因而未讓他們進行運動；近年來因醫療進步，身體照護越來越好，醫師建議能從較簡單的運動開始，以維持其身體機能，透過協會舉辦的健康促進團體以維護病友及

	<p>家屬們健康促進的模式，能更積極強化與擴充，達至全人關懷的目標。</p> <p>3. 「自我健康監測管理」活動，使病友了解自己健康狀況，感受身體狀況的進步與改變，提升執行此行為之自我效能，定期輸血、血色素穩定維持大於 10gm%，並養成每日排鐵之習慣，促使病友「血鐵蛋白」下降，疾病能有效的控制。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>1. 衛教宣導講座滿意度問卷回收率僅 54.8%，檢討發現因採線上填寫，部分成員不會使用線上系統因而未填答，亦有同一戶家庭僅一位成員當代表，宣導不足，將納入未來活動評值之改進與參考。</p> <p>2. 健康促進團體計畫約 160~240 人次參與(10-15 位)。執行成果為 77 人次(7-11 位)未達目標，原因之一為每次延長時間、縮短次數至 12 次而影響；另瑜珈課程已連續舉辦 3 年，類似的主題使成員降低參加意願。</p> <p>3. 自我健康監測競賽有 40 位（含書面記錄者），雖有達到目標，但發現部分血液鐵質控制不穩定者未參加，探討原因有部份病友因用藥後不舒服或未按時服藥、排鐵遵從性較低者，不好意思參與是將來要持續努力的方向。本會於 106 年底推出海貧用藥系統網頁版，期待能提升病友使用的便利性與參加此活動之意願，希望病友能確實打卡服用排鐵劑，並登錄各項資訊，以提升自我照護覺察，降低併發症的發生。</p>

計畫名稱:建立罕見疾病(先天性代謝異常)飲食手冊計畫

機構及主持人: 台大醫院簡穎秀醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>國內外特殊營養食品使用文獻分析發現，各國的補助程度差異很大，甚至是國外也會因地區不同而有不同的制度，而台灣的政策相對完整且一致，不會因地區的不同而有所差異。另外在醫療用特殊配方奶粉的使用方面，台灣目前只有進口粉狀型態的沖泡奶粉，其他國家除了粉狀，尚有提供錠劑、膠囊、棒狀以及即時飲品等不同形態及包裝，設計美觀且攜帶方便，還有不同口味以增加適口性。在蛋白質調整食品(特殊低蛋白食物)方面，台灣以低蛋白米與低蛋白麵為主，變化較少;國外選擇非常多元，包括:低蛋白的即時調理包、湯品、糕點等，多樣化的蛋白質調整商品讓病患有非常大的選擇空間。不論是特殊配方奶粉或是蛋白質調整食品，市售食品胺基酸營養成分分析方面，我們先於食品成分資料庫中搜尋常見但尚未進行成分分析的食品，將所有項目條列後篩選出食用性高的食材及食品為本次欲送檢分析的項目，由於經費有限最後挑選出十五件樣本作分析，並將分析的結果至於飲食衛教手冊中。手冊的編制以胺基酸代謝異常最常見的苯酮尿症為主，參考國內外手冊的內容與呈現方式，加入了外食技巧及 20 道的食譜示範，製作出適合國人使用之簡單、容易閱讀且實用性高的全方位飲食衛教手冊。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>透過本次針對胺基酸代謝異常(主要以苯酮尿症為例)蒐集國外特殊配方及低蛋白產品使用情形，並了解國內罕病照護上能夠改善之處，我們針對國內較缺乏的照顧資訊，提供市售食品胺基酸營養成分分析，並編寫實用版的苯酮尿症營養照護手冊，包括實用食譜與營養衛教原則及技巧，供患者參考。此外，希望政府相關主管單位若能參考國外更多樣化的選擇，將部分商品進口讓患者做搭配使用，使他們享有更廣泛的餐點選擇，將會是這些飲食需要限制蛋白質的人之一大福音，同時相信對於改善病患的遵從度及病情的控制一定會有所幫助。再者，希望政府能完整食物的胺基酸營養成分分析資料庫，以期在做營養評估能更加全面。</p>

研究之限制或 不足處

1.家屬國內使用經驗之問卷調查

家屬版收案對象僅侷限於台大醫院的胺基酸代謝異常個案，較不具全國代表性；收案樣本數不論是專家版或是家屬版都偏少，統計上較無法找出顯著相關或差異，僅能作結果的呈現。問卷內容較不合適的部分為：給家長填的飲食遵從度，若孩子尚未就學或都在家用餐者，其項目便較難以選擇。另外像未滿 20 歲但接近 20 歲，其實已經可以表達意見自行作答者，尚須請家人填寫家人版問卷，便有些矛盾。部分選項的單選或複選需重新考量，例如：家庭主要準備餐點的人可能不只一位，或是不確定家中經濟狀況而無法回答者。蛋白質限制飲食的開放式問答部分則較難以歸納統計，個別個案的情況差異很大。

2.市售食品胺基酸營養成分分析

因分析項目有限，難以取多家樣本做數值平均，樣本數量皆只有一份，而各家餐飲業的烹調食材與比例皆不相同，送檢的項目無法完全代表所有相關產品的數據，故呈現的數據結果僅供參考。

3.罕病營養照護手冊

因內容的完整性及經費的限制，無法針對胺基酸代謝異常之全部的疾病製作出一本營養照護手冊，故此次手冊的製作著重於苯酮尿症的內容編寫，期許以後能有機會進行其他氨基酸衛教手冊的編寫，如此相信對罕病的全人照護將有很大的助益。

計畫名稱：解構脊髓延髓性肌肉萎縮症中雄性激素受體的細胞和分子機轉以應用到疾病的治療(I)

機構及主持人：長庚大學康宏佑教授

<p>研究成果摘述</p>	<p>首次於 1968 年由美國的甘迺迪醫師提出甘迺迪氏症 (Kennedy Disease) 又稱脊髓延髓性肌肉萎縮症 (Spinal and Bulbar Muscular Atrophy ; SBMA)，它是一種罕見性聯隱性遺傳神經肌肉退化疾病，患者的脊髓和延髓會逐漸退化，神經細胞失去功能甚至壞死，最終導致肌肉萎縮無力。國外統計此類罕病發生率約為 1/50,000，好發於青壯年期男性。病因是由於 X 染色體上 AR 基因 CAG 序列重複高於 35 次，導致神經細胞內雄性激素接受器 (Androgen Receptor ; AR) 的蛋白質異常摺疊無法產生正常功能。篩選許多中草藥物發現一種丹蔘類萃取物 AAI-01 (aggregated polyQ-AR inhibitor)，它能保護神經細胞免於自由基的傷害，是一種抗氧化劑。國外文獻動物實驗中也證實可以減少阿滋海默症發生的機率或保護神經細胞免於大腦缺血性的傷害。我們研究團隊藉細胞研究證實 AAI-01 可透過泛素蛋白/蛋白酶體降解途徑，破壞疾病型 AR97Q 蛋白質在細胞內大量表現和不正常聚集。疾病動物治療模式釐清 AAI-01 安全使用劑量，於 5 週以上 SBMA 小鼠腹膜內注射玉米油或不同劑量的 AAI-01 (5mg / kg 和 10mg / kg) 觀察至 20 週齡。進行體重監測、前肢握力、運動協調、足跡分析和動物體存活率。結果發現 AAI-01 可改善 polyQ 小鼠的行為表型及延長小鼠存活;收集各組肌肉和脊髓組織，組織化學染色中 AAI-01 的治療顯著降低錯誤蛋白的表達。細胞及動物模式皆證實 AAI-01 小分子藥物能改善 SBMA 病兆，延緩神經快速退化。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>神經退化性疾病如：阿茲海默症、帕金森氏症、亨丁頓式跳舞症及肌萎縮性脊髓側索硬化症等，皆因人類大腦中神經元功能的漸漸喪失而引發神經細胞死亡，導致運動障礙或病人失智，對家庭、社會造成嚴重的負擔。目前國內病患少，對於藥物研發市場小，此計畫提供相應細胞與動物模式 (relevant & appropriate animal model) 探討</p>

	AR97Q 致病機轉、小分子藥物 AAI-01 藥物毒性及藥理作用機轉。
研究之限制或不足處	對此罕病治療，除了進行 AAI-01 藥效評估，目前實驗室嘗試開發其他對致病蛋白 AR97Q 更具專一性降解小分子藥物，期待能提供病人更好治療策略。同步積極促進產學合作，確立安全性製藥步驟並進行罕見疾病藥物認可申請，將來以利在國內外啟動臨床實驗。